



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej**  
**nr 49/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.**

**w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej**  
**„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu**  
**substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia)**  
**jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

Terapia gefitynibem nie wpływa na twarde punkty końcowe lepiej niż aktualnie stosowane technologie. Jest również nieefektywna kosztowo. Z tego powodu świadczenie nie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane. W II linii leczenia u chorych z mutacją aktywującą EGFR bardziej efektywny kosztowo jest erlotynib

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) - II linia leczenia”, nr AOTM-OT-0442<sup>10</sup>

**Problem zdrowotny**

Najczęstszym nowotworem złośliwym płuca (kod ICD-10: C34-C34.9) jest rak płuca pochodzący z komórek nabłonkowych. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca najczęściej dzieli się na raki niedrobnokomórkowe (NDRP), stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca, oraz raki drobnokomórkowe (około 20%). W grupie NDRP wyróżnia się trzy podstawowe typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (około 30%), gruczolowy (około 40%) i wielkomórkowy (około 10%).<sup>1</sup> Podział ten znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych i klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość).<sup>1-7</sup> Niniejsze stanowisko odnosi się wyłącznie do pacjentów z rozpoznaniem NDRP.

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych) i ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchownego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.<sup>1-7</sup>



Rozpoznanie obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-IUAC (z ang.: *Tumour, Node, Metastasis - International Union Against Cancer*) poprzez ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T; stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N; metody diagnostyczne: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoscopia, przezprzełykowa ultrasonografia i przezoskrzelowa ultrasonografia) oraz narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M; metody diagnostyczne: USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu, scyntygrafia kości, obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, PET, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich). W siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuca: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T i N, M1).<sup>1-7</sup>

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy głównie od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, w mniejszym stopniu jest związane z działaniem środowiskowych czynników fizycznych i chemicznych (np. azbest) oraz genetycznych. Rak płuca rozwija się najczęściej w dużych oskrzelach. Nowotwór może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej. Postać obwodowa występuje rzadziej i zwykle dotyczy raka o histologii gruczołowej. Przerzuty nowotworu pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności dotyczą drugiego płuca, wątroby, mózgu, kości, nadnerczy, szpiku kostnego, a także tkanki podskórnej.<sup>1-7</sup>

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w ostatnich latach wynosiła ok. 20 tys. (w tym 16 tys. u mężczyzn). Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (u mężczyzn w Polsce jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór). Zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje u kobiet w średnim wieku (44% zgonów). W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się zahamowanie wzrostu zachorowań na raka płuca, ale tendencja ta dotyczy wyłącznie mężczyzn.<sup>1,8</sup>

Nowotwory płuca są, wśród nowotworów złośliwych, pierwszą przyczyną zgonów u mężczyzn, a w latach 2007 i 2008 stały się również najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę  $\frac{1}{3}$  zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11% u kobiet. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu tego nowotworu w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2007 r. odpowiednio 61,7/100 tys. i 15,5/100 tys.<sup>1,8</sup>

Rokowanie chorych na NDRP jest ogólnie złe, co wynika głównie z powodu wykrywania nowotworu w zaawansowanym stadium i dynamiki rozwoju. Wskaźnik przeżyć 5-letnich ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania) wynosi około 14%, przy czym istnieją zasadnicze różnice pod względem rokowania między poszczególnymi stopniami zaawansowania. W grupie chorych z nieleczonym przerzutowym NSCLC odsetek rocznych przeżyć wynosi 33% przy medianie przeżycia 4-5 miesięcy. Następstwami choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy oraz przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.<sup>1-3</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Wybór odpowiedniej metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest zależny od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne, w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia, takimi jak radio- lub chemo- terapia przed- lub pooperacyjna.

Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.<sup>1-7,9</sup>

U około 60-70% chorych na NDRP wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP (uogólnienie choroby lub miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub węzłowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie i/lub naciekaniem struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.<sup>1-7,9</sup>

W przypadku chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka *vinca minor*, ifosfamid, mitomycyna, taksoidy, gemcytabina i winorelbina, jak również inhibitory kinazy tyrozynowej (EGFR).<sup>1,7</sup> Leczenie prowadzone jest z założeniem paliatywnym – w celu zmniejszenia dolegliwości i objawów, poprawy jakości życia.<sup>1-7,9</sup>

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy w leczeniu pierwszej linii uzyskali obiektywną odpowiedź, trwającą co najmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel (zaliczany do cytostatyków III generacji) lub pemetreksed (z grupy analogów kwasu foliowego), natomiast nie ma uzasadnienia stosowanie innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z intencją radykalną, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę.<sup>1-8</sup> Wszystkie leki, wymienione wśród stosowanych w II linii leczenia, są obecnie finansowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Nie zaleca się stosowania leczenia III linii.<sup>1-7,9</sup>

### Opis świadczenia

W ramach ocenianego świadczenia interwencję leczniczą stanowi wykorzystanie gefitynibu (Iressa®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – II linia.

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor, EGF) oraz jego receptor (ang. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zostały uznane za czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR (głównie w eksonach 19 i 21) w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i nasilającym proces powstawania przerzutów. Gefitynib (GEF) jest wybiórczym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, enzymu znajdującego się w wewnątrzkomórkowej domenie receptora, odpowiedzialnego za biochemiczne przekazanie sygnału aktywującego do wnętrza komórki, który ostatecznie trafia do jądra komórkowego i moduluje transkrypcję DNA. Gefitynib blokuje miejsce katalityczne kinazy tyrozynowej EGFR (konkuruje z ATP) i uniemożliwia dalsze przekazywanie sygnału. Mutacje aktywujące w EGFR ułatwiają przyłączenie inhibitorów (np. gefitynibu).

Produkt Iressa® (gefitynib) ma postać powlekanych tabletek po 250 mg substancji czynnej. Podawany jest raz dziennie o tej samej porze przez 28 dni. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na świecie zostało wydane w maju 2003 (FDA). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej zostało wydane 24.06.2009. Gefitynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami,

z aktywną mutacją EGFR-TK. Sama nadekspresja białka receptorowego nie jest wystarczającym wskazaniem. Aktualnie, gefitynib w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca finansowany jest jako świadczenie z zakresu chemioterapii niestandardowej.

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej, opartą na systematycznym przeglądzie badań klinicznych. Do analizy włączono badania pierwotne z randomizacją. Niektóre z nich obarczone są wadami: dane dotyczące chorych na NDRP z mutacją EGFR (populacja odcelowa dla gefitynibu), pochodzące z analizy w podgrupach populacji włączanej do badań klinicznych, są niepełne i nie we wszystkich badaniach dostępne; niektóre z badań obejmowały populację wyłącznie azjatycką, z przewagą kobiet i osób niepalących (gdzie występowanie mutacji aktywującej EGRF jest znacząco częstsze, a efektywność inhibitorów EGFR większa). Brak dokładnych danych dotyczących statusu populacji nie pozwala na pełne oszacowanie skuteczności leczenia. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących GEF vs erlotynib (ERL) i z tego powodu wykonano porównanie pośrednie. Jest ono obarczone dużym ryzykiem błędu i jednoznaczne wnioskowanie na temat skuteczności tych leków będzie zapewne możliwe w chwili opublikowania badań porównujących bezpośrednio te technologie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące gefitynib z docetakselem (INTEREST, SIGN i V-12-32) lub z placebo (ISEL). Włączone badania dotyczyły populacji ogólnej, jedynie w niektórych w ocenie wyników uwzględniono obecność ekspresji lub mutacji w genie EGFR: INTEREST, ISEL (analizę podgrup pacjentów opisano w osobnej publikacji – Hirsch 2006) oraz V-15-32. W celu wykonania porównania pośredniego GEF vs ERL wykonano dodatkowe wyszukiwanie dla erlotynibu – włączono jedno badanie porównujące bezpośrednio ten lek z placebo (BR.21). Nie odnaleziono prób klinicznych porównujących erlotynib z docetakselem. W tej sytuacji przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie celowane na docetaksel uwzględniające w grupie komparatora placebo lub najlepsze leczenie objawowe (Best supporting care-BSC). W jego wyniku odnaleziono jedną próbę kliniczną porównującą docetaksel z BSC (TAX 317).

W badaniu ISEL nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu gefitynib vs placebo dla subpopulacji z gruczolakiem, osób pochodzenia nieazjatyckiego, osób palących ani w populacji ogólnej. Wykazano pozytywny wpływ na OS dla subpopulacji nigdy niepalących (HR = 0,67; 95%CI [0,49; 0,92]; p = 0,012) oraz dla subpopulacji Azjatów (HR = 0,66; 95%CI [0,48; 0,91]; p = 0,01). W wyniku analizy badań porównujących bezpośrednio gefitynib z docetakselem nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dla OS. Porównania pośrednie gefitynib vs erlotynib dla populacji ogólnej nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla przeżycia całkowitego (HR = 1,239; 95%CI [0,983; 1,542]), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (HR = 0,71; 95%CI [0,1; 5,04]) ani jakości życia (HR = 1,02; 95%CI [0,66; 1,59]). Również analizy subpopulacji osób niepalących, z gruczolakiem, Azjatów, osób z nadekspresją EGFR oraz z dużą ilością kopi genu EGFR, nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla przeżycia całkowitego między gefitynibem a erlotynibem.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi gefitynibu, stwierdzonymi u ponad 20% pacjentów, są biegunka oraz objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Mają one najczęściej przebieg lekki (1 lub 2 stopień CTC). Działania niepożądane występują najczęściej podczas pierwszego miesiąca leczenia i zwykle są odwracalne. U 8% pacjentów występują ciężkie działania niepożądane (3 lub 4 stopień CTC). Około 3% pacjentów musi zaprzestać leczenia z powodu silnych działań niepożądanych. U 1,3% pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc, często o przebiegu ciężkim. Stwierdzono przypadki zgonu z powodu tego działania niepożądanego. Gefitynib w porównaniu z dwulekowymi schematami leczenia rzadziej powodował: nudności/wymioty, anemię, gorączkę neutropeniczną, neutropenię, trombocytopenię oraz osłabienie. Działania niepożądane gefitynibu koncentrują się wokół objawów skórnych.<sup>10,11</sup>

## Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Efektywność kosztową interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę i jej krytycznej weryfikacji. Jest ona zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych. W dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny opracowaniu, zastosowano model Markowa. Model miał 7-dniowy cykl (w sumie 157 tygodni w przyjętym 3-letnim horyzoncie czasowym). Wyróżniono cztery stany zdrowotne: choroba stabilna (stan wejściowy - rozpoczęcie terapii gefitynibem lub komparatorem), odpowiedź na leczenie, progresja choroby oraz zgon. Leczenie stosowane jest jedynie w stanach choroba stabilna i odpowiedź na leczenie. W stanie progresja choroby stosowane jest BSC. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ). Wykonano dyskontowanie: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Przedstawiono porównanie gefitynibu z docetakselem (analiza kosztów użyteczności) oraz gefitynibu z erlotynibem (analiza minimalizacji kosztów). W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt leczenia paliatywnego (BSC), koszt testu diagnostycznego wykrywającego mutacje w genie EGFR.

Analiza uwzględnia 2 warianty postępowania:

- Opcja I: cena za opakowanie GEF wyższa (■■■■ PLN), natomiast koszt testów genetycznych w kierunku wykrycia mutacji EGFR ponosi podmiot odpowiedzialny;
- Opcja II: cena za opakowanie GEF niższa (■■■■ PLN), natomiast koszt testów genetycznych w kierunku wykrycia mutacji EGFR finansowany jest przez NFZ.

Cena testu została oszacowana na 400 PLN. W opinii Rady opcja II jest bardziej uzasadniona, gdyż zapobiega potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku; pozostałe przedstawione tu wyliczenia dotyczą tej opcji.

Dla analizy kosztów użyteczności GEF vs DOC dla opcji II uzyskano: różnicę QALY = 0,092 oraz współczynnik ICER ok. ■■■■ PLN/QALY. Uzyskane wartości znacząco przewyższają przyjęty przez WHO współczynnik efektywności kosztowej. Zgodnie z oszacowaniami autorów analizy minimalizacji kosztów zastosowanie GEF jest droższe od stosowania ERL o ■■■■ PLN w przypadku opcji II; różnice wynikają głównie z ceny leków.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowano 3 populacje: prawdopodobną – 219, minimalną – 150 oraz maksymalną – 288. Analizowano dwa scenariusze:

- Aktualny – w II linii leczenia dostępny jest docetaksel i erlotynib,
- Nowy – w II linii leczenia dostępny jest gefitynib, docetaksel i erlotynib.

W analizie obliczono przyrost kosztów terapii II linii NDRP w przypadku zastosowania powyższych scenariuszy dla opcji I i opcji II. Scenariusz nowy dla populacji podstawowej, z finansowaniem według opcji II, generuje dodatkowe koszty w wysokości: ■■■■ PLN w roku pierwszym, ■■■■ PLN w roku drugim i ■■■■ PLN w roku trzecim.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

## Piśmiennictwo

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
2. Krzakowski (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009.
3. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419

4. Jassem J. et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2007; 57 (6): 71–78
5. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
6. Wojciechowska U. et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.
8. Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica – Wydawnictwo Medyczne, 2009 Gdańsk.
9. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. et al. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu. *Journal of Oncology* 2005, 55(2)
10. Raport nr. AOTM-OT-0442 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynig (Iressa®)- II linia leczenia”
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa